

This Page Is Inserted by IFW Operations  
and is not a part of the Official Record

## **BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning documents *will not* correct images,  
please do not report the images to the  
Image Problem Mailbox.**

PCT

WELTOORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM  
Internationales Büro

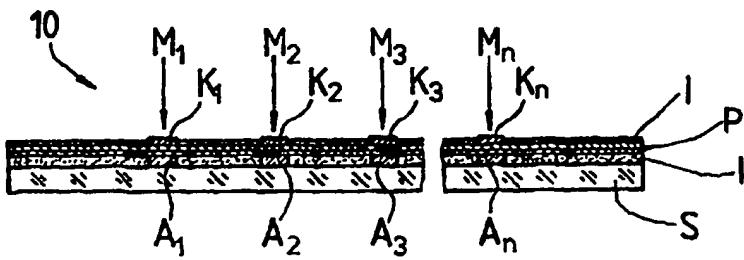


INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE  
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

(51) Internationale Patentklassifikation 6 : <b>A61N 1/04</b>		A2	(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: <b>WO 97/05922</b>
			(43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 20. Februar 1997 (20.02.97)
(21) Internationales Aktenzeichen: <b>PCT/DE96/01428</b>		(81) Bestimmungsstaaten: JP, US, europäisches Patent (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).	
(22) Internationales Anmeldedatum: 1. August 1996 (01.08.96)			
(30) Prioritätsdaten: 195 29 371.1 10. August 1995 (10.08.95) DE		Veröffentlicht <i>Ohne internationalen Recherchenbericht und erneut zu veröffentlichen nach Erhalt des Berichts.</i>	
(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): NMI NATURWISSENSCHAFTLICHES UND MEDIZINIS- CHES INSTITUT [DE/DE]; Eberhardstrasse 29, D-72762 Reutlingen (DE).			
(72) Erfinder; und			
(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): NISCH, Wilfried [DE/DE]; Bismarckstrasse 20, D-72072 Tübingen (DE).			
(74) Anwälte: OTT, Elmar usw.; Kappelstrasse 8, D-72160 Horb (DE).			

(54) Title: MICRO-ELECTRODE ARRANGEMENT

(54) Bezeichnung: MIKROELEKTRODEN-ANORDNUNG



(57) Abstract

The invention relates to a micro-electrode arrangement for the spatially resolved diversion of electric cell potentials or the electrical stimulation of networks of biological cells, e.g. cell cultures, *in vitro* tissue sections or *in vivo* biological tissues. In order to obtain high spatial and time resolution, the invention proposes the application to a substrate (S) of a contact electrode (K<sub>1</sub> to K<sub>n</sub>) over a terminal electrode (A<sub>1</sub> to A<sub>n</sub>) as micro-electrodes (M<sub>1</sub> to M<sub>n</sub>), between which are arranged photosensitive components, preferably in the form of a continuous layer (P). Individual micro-electrodes (M<sub>1</sub> to M<sub>n</sub>) are controlled by illuminating the photosensitive layer (P) in their region. The control is preferably exerted by the transmission process through the substrate (S). For this, the substrate (S) and the terminal electrodes (A<sub>1</sub> to A<sub>n</sub>) must be translucent. If incident lighting is used for control, the contact electrodes (K<sub>1</sub> to K<sub>n</sub>) must be translucent.

(57) Zusammenfassung

Die Erfindung betrifft eine Mikroelektroden-Anordnung zum ortsaufgelösten Ableiten elektrischer Zellpotentiale oder zur elektrischen Stimulation von Netzwerken biologischer Zellen wie z.B. Zellkulturen, Gewebeschnitte *in vitro* oder biologisches Gewebe *in vivo*. Um eine hohe Orts- und Zeitauflösung zu erreichen, schlägt die Erfindung vor, als Mikroelektroden (M<sub>1</sub> bis M<sub>n</sub>) jeweils eine Kontaktielektrode (K<sub>1</sub> bis K<sub>n</sub>) über einer Anschlußelektrode (A<sub>1</sub> bis A<sub>n</sub>) auf ein Substrat (S) aufzubringen, zwischen denen lichtempfindliche Elemente, vorzugsweise in Form einer durchgehenden Schicht (P), angeordnet sind. Durch Beleuchten der lichtempfindlichen Schicht (P) im Bereich einzelner Mikroelektroden (M<sub>1</sub> bis M<sub>n</sub>) werden diese angesteuert. Die Ansteuerung erfolgt vorzugsweise im Durchlichtverfahren durch das Substrat (S) hindurch. In diesem Fall müssen Substrat (S) und Anschlußelektroden (A<sub>1</sub> bis A<sub>n</sub>) lichtdurchlässig sein. Bei Ansteuerung mittels Auflicht werden die Kontaktielektroden (K<sub>1</sub> bis K<sub>n</sub>) lichtdurchlässig ausgebildet.

#### ***LEDIGLICH ZUR INFORMATION***

**Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.**

AM	Armenien	GB	Vereinigtes Königreich	MX	Mexiko
AT	Österreich	GE	Georgien	NE	Niger
AU	Australien	GN	Guinea	NL	Niederlande
BB	Barbados	GR	Griechenland	NO	Norwegen
BE	Belgien	HU	Ungarn	NZ	Neuseeland
BF	Burkina Faso	IE	Irland	PL	Polen
BG	Bulgarien	IT	Italien	PT	Portugal
BJ	Benin	JP	Japan	RO	Rumänien
BR	Brasilien	KE	Kenya	RU	Russische Föderation
BY	Belarus	KG	Kirgisistan	SD	Sudan
CA	Kanada	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	SE	Schweden
CF	Zentrale Afrikanische Republik	KR	Republik Korea	SG	Singapur
CG	Kongo	KZ	Kasachstan	SI	Slowenien
CH	Schweiz	LI	Liechtenstein	SK	Slowakei
CI	Côte d'Ivoire	LK	Sri Lanka	SN	Senegal
CM	Kamerun	LR	Liberia	SZ	Swasiland
CN	China	LK	Litauen	TD	Tschad
CS	Tschechoslowakei	LU	Luxemburg	TG	Togo
CZ	Tschechische Republik	LV	Lettland	TJ	Tadschikistan
DE	Deutschland	MC	Monaco	TT	Trinidad und Tobago
DK	Dänemark	MD	Republik Moldau	UA	Ukraine
EE	Estland	MG	Madagaskar	UG	Uganda
ES	Spanien	ML	Mali	US	Vereinigte Staaten von Amerika
FI	Finnland	MN	Mongolei	UZ	Usbekistan
FR	Frankreich	MR	Mauretanien	VN	Vietnam
GA	Gabon	MW	Malawi		

1

5

Beschreibung

10

**Mikroelektroden-Anordnung**

15

Die Erfindung betrifft eine Mikroelektroden-Anordnung zur ortsaufgelösten, insbesondere extrazellulären Ableitung Messung elektrischer Zellpotentiale oder zur elektrischen Stimulation von Netzwerken biologischer Zellen.

20

Biologische Zellen oder Netzwerke aus biologischen Zellen wie z. B. Zellkulturen, Gewebeschnitte "in vitro" oder biologisches Gewebe "in vivo" werden in der Elektrophysiologie üblicherweise durch Glasmikroelektroden mit Elektrolytfüllung oder durch Metallmikroelektroden kontaktiert. Die Elektroden werden mittels eines sog. Mikromanipulators in eine Zelle eingestochen (intrazelluläres Verfahren), mit einer Zellmembran in dichten Kontakt gebracht (patch clamp - Verfahren) oder in die Nähe der Zellmembran gebracht (extrazelluläres Verfahren), so daß die Mikroelektroden elektrisch leitend über eine Elektrolytlösung mit den biologischen Zellen des Netzwerks verbunden ist. Der Nachteil dieser Kontaktier-Verfahren ist, daß nur eine oder mit großem Aufwand nur wenige Zellen gleichzeitig mit Mikroelektroden kontaktiert und infolgedessen keine Netzwerkeigenschaften untersucht werden können.

Aus diesem Grunde wurde in neuerer Zeit versucht, ein Netzwerk aus biologischen Zellen mittels Mikroelektroden, die

1

2

auf ein Substrat (Träger) mit aus der Mikroelektronik  
bekannten Methoden aufgebracht und mikrostrukturiert sind, an  
vielen Stellen gleichzeitig zu kontaktieren, um elektrische  
5 zellpotentiale extrazellulär ableiten oder die Zellen  
elektrisch stimulieren zu können. Dabei sollen die  
Mikroelektroden in möglichst hoher Dichte angeordnet sein, um  
eine hohe örtliche Auflösung zu erzielen. Desweiteren sollen  
die elektrischen Potentiale der Zellen möglichst  
10 gleichzeitig, also parallel, abgeleitet bzw. elektrische  
Potentiale zur Stimulation des Netzwerks gleichzeitig an  
dessen Zellen angelegt werden können, um eine hohe zeitliche  
Auflösung zu erreichen.

15 Dabei besteht allerdings das Problem, daß elektrische  
Leitungen von den einzelnen Mikroelektroden isoliert bis zu  
einer Meß- oder Stimulationselektronik oder dgl. geführt  
werden müssen. Die Vielzahl voneinander isolierter,  
paralleler Leitungen begrenzt die örtliche Auflösung der  
20 Mikroelektroden-Anordnung.

Eine andere Möglichkeit ist, einen integrierten  
elektronischen Schalter für jede Mikroelektrode auf dem  
Substrat unterzubringen und die Mikroelektroden im  
25 Multiplexbetrieb einzeln oder in Gruppen zeitlich  
nacheinander mit der Meß- oder Stimulationselektronik zu  
verbinden (anzusteuern). Dies erfordert einen sehr hohen  
Aufwand an integrierter Schaltungstechnik (VLSI Technik) und  
verteuert dadurch die Mikroelektroden-Anordnung ganz  
30 erheblich. Des weiteren bleibt die örtliche Auflösung wegen  
der auf dem Substrat unterzubringenden elektronischen  
Schalter begrenzt. Darüber hinaus können die Mikroelektroden  
nicht mehr gleichzeitig, sondern nur einzeln oder in Gruppen  
nacheinander angesteuert werden, die Zeitauflösung der  
35 Ableitung oder Stimulation wird herabgesetzt. Weiterer  
Nachteil sind Störspannungen, die von den elektronischen  
Schaltern beim Schalten auf die Mikroelektroden und auf deren  
Anschlußleitungen übertragen werden können und das Meßsignal  
überlagern. Diese Störspannungen verschlechtern das

1 Meßergebnis und das Signal/Rauschverhältnis. Die  
Störspannungen können das Meßsignal um ein Vielfaches  
übersteigen, weswegen ihr Abklingen nach dem Schalten  
5 abgewartet werden muß, bevor überhaupt gemessen oder  
stimuliert werden kann. Dadurch wird die Zeitauflösung der  
Mikroelektroden-Anordnung weiter herabgesetzt.

10 Die Anzahl der Mikroelektroden bekannter Mikroelektroden-  
Anordnungen ist infolgedessen begrenzt (weniger als 100  
Mikroelektroden).

15 Der Erfindung liegt daher die Aufgabe zugrunde, eine  
Mikroelektroden-Anordnung der eingangs genannten Art mit  
einer sehr großen Anzahl an Mikroelektroden zu schaffen, die  
durch kleine Abmessungen der Mikroelektroden und Abstände  
voneinander eine hohe Ortsauflösung und außerdem eine hohe  
zeitliche Auflösung ermöglicht.

20 Diese Aufgabe wird durch die Merkmale der Ansprüche 1 und 9  
gelöst. Jede Mikroelektrode der erfindungsgemäßen  
Mikroelektroden-Anordnung weist eine Kontaktierelektrode,  
einen Anschluß für eine Meß- oder Stimulationselektronik oder  
dgl., im folgenden als Anschlußelektrode bezeichnet, sowie  
25 ein lichtempfindliches Element auf.

30 Die Kontaktierelektrode ist über eine Elektrolytlösung in  
elektrisch leitenden Kontakt mit einer biologischen Zelle  
eines Netzwerks bringbar. Dies erfolgt vorzugsweise, indem  
die Mikroelektroden-Anordnung an ein Netzwerk biologischer  
Zellen heran und dadurch die Mikroelektroden in unmittelbare  
Nähe von Zellmembranen gebracht werden, also extrazellulär.  
Dabei besteht ein elektrischer Übergangswiderstand (impedanz)  
35 zwischen den Zellen und den Mikroelektroden.

35 Das lichtempfindliche Element, das bei Dunkelheit einen sehr  
hohen elektrischen Widerstand hat, der sich bei Auftreffen  
von Licht verringert (oder umgekehrt), ist zwischen der  
Kontaktierelektrode und der Anschlußelektrode angeordnet und

1

dient als Schalter, der die Kontaktierelektrode von der Anschlußelektrode isoliert oder als ohmscher Widerstand mit der Anschlußelektrode verbindet. Betätigt wird dieser

5

Schalter, indem Licht auf ihn, d. h. auf das lichtempfindliche Element, gerichtet wird. Somit ist jede Mikroelektrode für sich durch Licht ansteuerbar, die Mikroelektroden der erfindungsgemäßen Mikroelektroden-Anordnung sind lichtadressierbar.

10

Die Erfindung hat den Vorteil, daß ihre Mikroelektroden sehr kleine Abmessungen aufweisen und sehr dicht beieinander anordnenbar sind, so daß sich eine hohe örtliche Auflösung erzielen läßt. Weiterer Vorteil der Erfindung ist, daß die 15 Mikroelektroden einzeln oder in Gruppen gleichzeitig, d. h. parallel ansteuerbar sind, was eine hohe zeitliche Auflösung ermöglicht. Weiterer Vorteil ist, daß durch die Ansteuerung mit Licht keine Störspannungen auftreten, die das Meßsignal überlagern und deren Abklingen vor einer Messung oder bis zu 20 einer Stimulation abgewartet werden müßte.

Die Kontaktierelektroden, das lichtempfindliche Element und die Anschlußelektroden können in zwei oder drei Ebenen übereinander oder auch in eine Ebene nebeneinander auf einem 25 Substrat angeordnet werden. Dabei ergibt die Anordnung in drei Ebenen übereinander die dichteste Anordnung der Mikroelektroden beieinander und damit die höchste örtliche Auflösung.

30

Zur Isolation der Kontaktierelektroden und der Anschlußelektroden der verschiedenen Mikroelektroden voneinander kann das lichtempfindliche Element dienen, das vorzugsweise wenn es nicht mit Licht beaufschlagt wird, also dunkel ist, elektrisch isoliert. Das lichtempfindliche 35 Element ist in diesem Fall als für alle oder für Gruppen von Mikroelektroden gemeinsame, durchgehende Schicht ausgebildet, auf die örtlich auf die anzusteuernden Mikroelektroden begrenzt Licht gerichtet wird. In diesem Fall muß zur Ansteuerung mit Licht entweder die Kontaktierelektrode oder

1 die Anschlußelektrode und das Substrat, auf das die Mikroelektroden aufgebracht sind, lichtdurchlässig sein.

5 Werden die lichtempfindlichen Elemente neben den Kontaktierelektroden oder neben den Anschlußelektroden angeordnet, so können die Kontaktierelektroden und die Anschlußelektroden lichtundurchlässig, aus demselben Material hergestellt und in einem Arbeitsgang auf das Substrat 10 aufgebracht werden.

Die Anschlußelektroden aller oder von Gruppen der Mikroelektroden können zu einer gemeinsamen Anschlußelektrode vereinigt sein. Dadurch verringert sich die erforderliche 15 Anzahl an Anschlußleitungen, jedoch können die Mikroelektroden nicht mehr parallel sondern nur seriell bzw. in Gruppen parallel angesteuert werden.

Zur Ansteuerung der Mikroelektroden ist bei einer 20 Ausgestaltung der Erfindung eine Lichtfaseroptik vorgesehen, die vorzugsweise so viele Lichtfasern aufweist, wie die Anordnung Mikroelektroden umfaßt, so daß zu jeder Mikroelektrode eine Lichtfaser führt. Dabei können die Stirnenden der Lichtfasern, aus denen das Licht austritt, als 25 Substrat für die Mikroelektroden dienen.

Bei einer Weiterbildung der Erfindung weist die Lichtfaseroptik eine Lichtquelle für jede Lichtfaser auf. Vorzugsweise sind die Lichtquellen zu einer Matrix 30 zusammengefaßte Leuchtdioden.

Die erfindungsgemäße Mikroelektroden-Anordnung läßt sich zur Ableitung von Impulsen oder zur elektrischen Stimulation von Nervenzellen in Pflanzen oder Lebewesen implantieren. 35 Beispielsweise ist die erfindungsgemäße Mikroelektroden-Anordnung als Retina-Implantat verwendbar.

Zur Ansteuerung bestimmter Mikroelektroden der erfindungsgemäßen Anordnung findet fokussiertes Licht,

1 beispielsweise ein Laserstrahl Verwendung. Es können Muster aus Lichtpunkten, Lichtbalken oder dergleichen auf die  
5 Anordnung projiziert werden, um bestimmte Mikroelektroden gleichzeitig anzusteuern.

10 Die Erfindung wird nachfolgend anhand eines in der Zeichnung dargestellten Ausführungsbeispiels näher erläutert. Es zeigen:

15 Figur 1 einen Schnitt durch eine erfindungsgemäße Mikroelektroden-Anordnung mit seriell (Figur 1a) bzw. parallel (Figur 1b) anzusteuernden Mikroelektroden;

20 Figur 2 eine schematische Darstellung einer erfindungsgemäßen Mikroelektroden-Anordnung (Figur 2a seriell, Figur 2b parallel);

25 Figur 3 eine Draufsicht auf eine erfindungsgemäße Mikroelektroden-Anordnung mit spaltenparallel geschalteten und  
30 zeilenparallel anzusteuernden Mikroelektroden; und

Figur 4 einen Schnitt entlang Linie IV-IV in Figur 3.

35 Die in Figuren 1a und b dargestellte, erfindungsgemäße Mikroelektroden-Anordnung 10 ist auf ein Substrat S aufgebracht. Das Substrat S besteht vorzugsweise aus einem lichtdurchlässigen Material, wie z. B. Glas oder Kunststoff. Es kann jedoch auch aus einem lichtundurchlässigen Material wie z. B. Keramik oder Silizium mit Oxidschichtisolator bestehen, die ansich aus der Mikroelektronik bekannt sind.

40 Die Mikroelektroden  $M_1$  bis  $M_n$  umfassen Anschlußelektroden A,  $A_1$  bis  $A_n$ , lichtempfindliche Elemente P und Kontaktier-  
45 elektroden  $K_1$ - $K_n$ , die in genannter Reihenfolgen in drei Ebenen übereinander als Dünnschichtelemente auf das Substrat S aufgebracht sind. Bei serieller Ansteuerung der Mikroelektroden  $M_1$  bis  $M_n$  kann eine einzige, durchgehende Anschlußelektrode A für alle Mikroelektroden  $M_1$  bis  $M_n$

1 gemeinsam auf das Substrat S aufgebracht sein (Figur 1a). Bei  
5 paralleler Ansteuerung weist jede Mikroelektrode M<sub>1</sub> bis M<sub>n</sub>  
eine Anschlußelektrode A<sub>1</sub> bis A<sub>n</sub> auf, die durch eine  
Isolatorschicht I voneinander getrennt sind. Die  
Isolatorschicht I ist in einer Ebene mit den Anschluß-  
elektroden A<sub>1</sub> bis A<sub>n</sub> auf das Substrat S aufgebracht.

10 Die lichtempfindlichen Elemente sind als durchgehende Schicht  
P für alle Mikroelektroden M<sub>1</sub> bis M<sub>n</sub> gemeinsam auf die  
Anschlußelektroden A, A<sub>1</sub> bis A<sub>n</sub> und ggf. die Isolierschicht I  
aufgebracht. Auf die die lichtempfindlichen Elemente bildende  
lichtempfindliche Schicht P sind die Kontaktierelektroden K<sub>1</sub>  
bis K<sub>n</sub> aufgebracht, die sich bei paralleler Ansteuerung über  
15 den Anschlußelektroden A<sub>1</sub> bis A<sub>n</sub> befinden. Die  
Kontaktierelektroden K<sub>1</sub> bis K<sub>n</sub> sind ebenfalls mit einer  
Isolatorschicht I voneinander getrennt, die in einer Ebene  
mit den Kontaktierelektroden K<sub>1</sub> bis K<sub>n</sub> auf die  
lichtempfindliche Schicht P aufgebracht sind. Die  
20 Kontaktierelektroden K<sub>1</sub> bis K<sub>n</sub> stehen geringfügig über ihre  
Isolatorschicht I vor.

25 Die als Dünnschichtelemente ausgebildeten Kontaktier-  
elektroden K<sub>1</sub> bis K<sub>n</sub>, lichtempfindlichen Elemente P und  
Anschlußelektroden A, A<sub>1</sub> bis A<sub>n</sub> werden durch Aufdampfen,  
Sputtern oder PECVD (Plasma-Enhanced-Chemical-Vapor-  
Deposition) auf das Substrat S aufgebracht und mit  
photolithografischen Methoden mikrostrukturiert.  
30 Die Anschlußelektroden A, A<sub>1</sub> bis A<sub>n</sub> bestehen aus einem  
elektrisch gut leitfähigen, vorzugsweise lichtdurchlässigen  
Material, wie z. B. Indiumzinnoxid (ITO) oder Zinkoxid (ZnO).

35 Die als durchgehende Schicht P ausgebildeten,  
lichtempfindlichen Elemente können als Dünnschicht-  
Fotowiderstände, Fotodioden mit PN- oder PIN-Übergang oder  
als Fototransistoren ausgeführt sein, die in  
Dünnschichttechnologie aus Materialien wie z. B. amorphem

1

Silizium (Si), Cadmiumsulfid (CdS) oder Cadmiumselenid (CdSe) hergestellt sein können.

5

Die Kontaktierelektronen  $K_1$  bis  $K_n$  bestehen vorzugsweise aus einem biokompatiblen, leitfähigen Material wie z. B. Gold (Au), Platin (Pt), Titan (Ti), Iridium (Ir) und sind durch die biokompatible Isolatorschicht I aus z. B. Siliziumoxid, Siliziumnitrid oder Polyimid voneinander isoliert. Die

10

Kontaktierelektronen können auch aus lichtdurchlässigem Material, wie es für die Anschlußelektroden  $A$ ,  $A_1$  bis  $A_n$  Verwendung findet, hergestellt sein. Ebenso können die Anschlußelektroden  $A$ ,  $A_1$  bis  $A_n$  lichtundurchlässig aus demselben Material wie die Kontaktierelektronen  $K_1$  bis  $K_n$  hergestellt sein.

15

Bei der in Figur 1a dargestellten Ausführungsform der Erfindung ist eine gemeinsame Leitung für alle Mikroelektroden  $M_1$  bis  $M_n$  zum Anschluß an eine Meß- oder 20 Stimulationselektronik oder dgl. an der gemeinsamen, durchgehend ausgebildeten Anschlußelektrode  $A$ , vorzugsweise in deren Randbereich, angebracht (nicht dargestellt). Bei der in Figur 1b dargestellten Ausführungsform der Erfindung mit voneinander isolierten Anschlußelektroden  $A_1$  bis  $A_n$  weisen 25 diese jeweils eigene Anschlußleitungen auf (nicht dargestellt).

30

Die schematische Darstellung der Figuren 2a und b zeigt die Anwendung der erfindungsgemäßen Mikroelektroden-Anordnungen 10 aus Figuren 1a und b zur Ableitung elektrischer Zellpotentiale oder zum elektrischen Stimulieren von Netzwerken biologischer Zellen Ze. Die biologischen Zellen Ze befinden sich in einem zylindrischen Kulturgefäß Ge in einem physiologischen Elektrolyten E. Den Boden des Kulturgefäßes 35 Ge bildet das Substrat S mit der Mikroelektroden-Anordnung  $M_1$  bis  $M_n$  aus Figuren 1a und b. Dabei befinden sich die in Figuren 2a und b nicht im einzelnen dargestellten Kontaktierelektronen  $K_1$  bis  $K_n$  dicht an Zellmembranen der Zellen Ze und sind dadurch über den Elektrolyten elektrisch

1 leitend mit jeweils einer Zelle Ze verbunden (extrazellulär),  
wobei ein elektrischer Widerstand (Impedanz) zwischen Zelle  
Ze und der Kontaktierelektrode K<sub>1</sub> bis K<sub>n</sub> der jeweiligen  
5 Mikroelektrode M<sub>1</sub> bis M<sub>n</sub> besteht.

10 In den physiologischen Elektrolyten E ist eine  
Referenzelektrode Re aus Metall getaucht, so daß ein  
elektrisches Potential an jeder gewünschten Stelle des  
Netzwerks biologischer Zellen Ze mit den Mikroelektroden M<sub>1</sub>  
15 bis M<sub>n</sub> gemessen oder das Netzwerk biologischer Zellen Ze an  
allen gewünschten Stellen mit den Mikroelektroden M<sub>1</sub> bis M<sub>n</sub>  
elektrisch stimuliert werden kann.

15 Die auf dem Substrat S aufgebrachten lichtempfindlichen  
Elemente P<sub>1</sub> bis P<sub>n</sub> und Anschlußelektroden A, A<sub>1</sub> und A<sub>n</sub> sind  
in Figuren 2a und b mit ihren Anschlußleitungen z, z<sub>1</sub> bis z<sub>n</sub>  
in Form eines elektrischen Schaltbildes dargestellt.

20 Die Figuren 3 und 4 zeigen eine erfindungsgemäße  
Mikroelektroden-Anordnung 10 mit spaltenparallel geschalteten  
Mikroelektroden M<sub>1</sub> bis M<sub>n</sub>, wobei der Schnitt gemäß Figur 4  
den Figuren 1a und b entspricht. Aufbau und Anordnung der  
Kontaktierelektroden K<sub>1</sub> bis K<sub>n</sub>, die durch eine  
25 Isolatorschicht I voneinander isoliert sind, und die darunter  
liegende lichtempfindliche Dünnschicht P stimmt mit der oben  
beschriebenen, in Figuren 1a und b dargestellten Anordnung  
überein. In Figur 3 ist die matrixförmige Anordnung der  
Mikroelektroden M<sub>1</sub> bis M<sub>n</sub> zu sehen. Anschlußelektroden A<sub>1</sub> bis  
30 A<sub>n</sub> sind als parallele, in einer Spaltenrichtung durchgehende  
Leiterbahnen ausgebildet, die sich an einem Rand des  
Substrats S zu Kontaktierflächen z<sub>1</sub> bis z<sub>s</sub> vergrößern. An den  
Kontaktierflächen z<sub>1</sub> bis z<sub>s</sub> werden nicht dargestellte  
Anschlußkabel zum Anschluß der Mikroelektroden-Anordnung 10  
35 an eine Meß- oder Stimulationselektronik angelötet,  
angeschweißt oder auf sonstige, ansich bekannte Weise  
elektrisch leitend angebracht. Die Mikroelektroden M<sub>1</sub> bis M<sub>n</sub>  
sind bei der Ausführungsform gemäß Figuren 3 und 4 zu je eine  
Spalte umfassenden Gruppen zusammengefaßt. Anstelle von

Spalten können beispielsweise auch Kreise oder sonstige Gruppen von Mikroelektroden  $M_1$  bis  $M_n$  zusammengefaßt werden.

5 Die Anschlußelektroden  $A_1$  bis  $A_s$  sind durch eine Isolatorschicht I voneinander getrennt. Als Materialien für die Kontaktierelektroden  $K_1$  bis  $K_n$ , die lichtempfindliche Schicht P, die Anschlußelektroden  $A_1$  bis  $A_n$ , die Isolatorschichten I und das Substrat können die selben 10 Materialien wie zu Figuren 1a und b aufgeführt Verwendung finden.

Bei der spaltenparallelen Schaltung der Mikroelektroden  $M_1$  bis  $M_n$  kann jeweils nur eine Mikroelektrode  $M_1$  bis  $M_n$  jeder 15 Spalte angesteuert, d. h. mit ihr abgeleitet oder stimuliert werden. Die Ansteuerung kann zeilenweise oder auch nach einem anderen Muster erfolgen.

Die Ansteuerung der erfindungsgemäßen Mikroelektroden-  
20 Anordnungen 10, die nachfolgend anhand Figur 3 erläutert wird, erfolgt mittels eines fokussierten oder geformten Lichtstrahls oder eines projizierten Lichtbildes, das beispielsweise unter Verwendung eines Lasers erzeugt oder mittels Glasfasern den Mikroelektroden  $M_1$  bis  $M_n$  zugeführt 25 wird. Zur Ansteuerung wird die lichtempfindliche Schicht P im Bereich einer oder mehrerer anzusteuernder Mikroelektroden  $M_1$  bis  $M_n$  beleuchtet. Der beleuchtete Bereich bildet das lichtempfindliche Element der jeweiligen Mikroelektrode  $M_1$  bis  $M_n$ . Der beleuchtete Bereich der lichtempfindlichen 30 Schicht P wird elektrisch leitend, so daß die Kontaktierelektroden  $K_1$  bis  $K_n$  der angesteuerten Mikroelektroden  $M_1$  bis  $M_n$  elektrisch leitend mit der zugehörigen Anschlußelektrode  $A_1$  bis  $A_s$  verbunden ist und das elektrische Potential einer in der Nähe der jeweiligen 35 Mikroelektrode  $M_1$  bis  $M_n$  befindlichen, biologischen Zelle (Figuren 2a und b) abgeleitet, d. h. gemessen oder die biologische Zelle elektrisch stimuliert werden kann.

1

Die Ansteuerung erfolgt entweder mittels Auflicht d. h. durch das Netzwerk biologischer Zellen hindurch von der Seite der Kontaktierelektroden  $K_1$  bis  $K_n$  her. In diesem Fall müssen die Kontaktierelektroden  $K_1$  bis  $K_n$  lichtdurchlässig oder seitlich neben den sie von ihrer Anschlußelektrode  $A_1$  bis  $A_s$  trennenden, das lichtempfindliche Element bildenden lichtempfindlichen Schicht P angeordnet sein. Ebenso kann die Ansteuerung mit Durchlicht von der Seite des Substrats S her erfolgen. In diesem Fall muß das Substrat S und müssen die Anschlußelektroden  $A_1$  bis  $A_s$  lichtdurchlässig oder neben der sie von den Kontaktierelektroden  $K_1$  bis  $K_n$  trennenden, das lichtempfindliche Element bildenden lichtempfindlichen Schicht P angeordnet sein. Im unbeleuchteten Bereich isoliert die Dünnschicht P. Sie bildet also durch örtlich begrenzte Beleuchtung im Bereich einer Mikroelektrode  $M_1$  bis  $M_n$  im beleuchteten Bereich das lichtempfindliche Element dieser Mikroelektrode  $M_1$  bis  $M_n$ .

Bei Verwendung von amorphen Silizium werden bis zu fünf Zehnerpotenzen umfassende Widerstandsverhältnisse zwischen beleuchtet (hell) und unbeleuchtet (dunkel) erreicht. Bei einer Mikroelektrode  $M_1$  bis  $M_n$  mit einer Fläche von  $10 \mu\text{m}$  mal  $10 \mu\text{m}$  und einer Dicke von  $0,1 \mu\text{m}$  ergibt sich bei einer Dunkelleitfähigkeit von  $\Sigma = 10^{-9} (\text{Ohm} \times \text{cm})^{-1}$  ein Dunkelwiderstand von  $10^{10} \Omega$  und bei Lichtbestrahlung ein Hellwiderstand von  $10^5 \Omega$ . Eine Kontaktierelektrode  $K_1$  bis  $K_n$  hat bei der genannten Fläche von  $10 \mu\text{m} \times 10 \mu\text{m}$  durch das Elektrolyt E zur biologischen Zelle Ze einen Widerstand von etwa ebenfalls  $10^5 \Omega$ , der durch die Helmholtz-Doppelschicht an der Grenzfläche Metall/Elektrolyt bestimmt wird. Es ergibt sich ein Gesamtübergangswiderstand von der biologischen Zelle Ze zur Anschlußelektrode  $A_1$  bis  $A_s$  bei Lichtbestrahlung des lichtempfindlichen Elements P ein Widerstand von etwa  $2 \times 10^5 \Omega$ . Ihm gegenüber beträgt der Gesamtübergangswiderstand bei dunklem lichtempfindlichem Element P etwa  $10^{10} \Omega$ . Es ergibt sich ein gutes Kontakt/Trenn-Verhältnis durch die hell/dunkel-Tastung der Mikroelektroden  $M_1$  bis  $M_n$  zu ihrer Ansteuerung.

Da der Abstand zwischen den Mikroelektroden  $M_1$  bis  $M_n$  groß gegenüber der Schichtdicke der lichtempfindlichen Schicht P ist, kann auf eine Isolierung der von ihr gebildeten lichtempfindlichen Elemente voneinander verzichtet werden und diese als durchgehende Schicht P ausgeführt sein, wie es beschrieben und dargestellt ist. Die Ansteuerung der Mikroelektroden  $M_1$  bis  $M_n$  erfolgt bei dem in Figur 3 dargestellten Ausführungsbeispiel der Erfindung mittels eines in Zeilenrichtung, also quer zu den Anschlußelektroden  $A_1$  bis  $A_s$  verlaufenden Lichtbalkens L, der die lichtempfindlichen Elemente in einer Zeile angeordneter Mikroelektroden  $M_1$  bis  $M_n$  beleuchtet. Es werden also die Mikroelektroden  $M_1$  bis  $M_n$  einer Zeile gleichzeitig angesteuert und die elektrischen Zellpotentiale der von diesen kontaktierten biologischen Zellen Ze über die Anschlußelektroden  $A_1$  bis  $A_s$  abgeleitet oder diese biologischen Zellen Ze elektrisch stimuliert. Der Lichtbalken L ist in Spaltenrichtung beweglich (Doppelpfeil in Figur 3). Die Ansteuerung kann selbstverständlich auch in verschiedenen Zeilen erfolgen, also nicht mittels eines Lichtbalkens, sondern mittels auf einzelne Mikroelektroden  $M_1$  bis  $M_n$  gerichteter Lichtpunkte, wobei aus jeder Spalte nur eine Mikroelektrode  $M_1$  bis  $M_n$  zu einem Zeitpunkt angesteuert werden kann. Ist der Abstand der Mikroelektroden  $M_1$  bis  $M_n$  nicht ausreichend groß, so daß sich die Signale nebeneinander liegender Mikroelektroden  $M_1$  bis  $M_n$  im vom Lichtbalken L beleuchteten und damit leitfähigen Bereich der lichtempfindlichen Schicht P gegenseitig beeinflussen, so kann kein durchgehender Lichtbalken L zur Ansteuerung der Mikroelektroden  $M_1$  bis  $M_n$  Verwendung finden, es muß vielmehr zwischen den Mikroelektroden  $M_1$  bis  $M_n$  stets ein dunkler Bereich verbleiben oder aber eine zusätzliche Isolatorschicht zwischen den Anschlußelektroden  $A_1$  bis  $A_s$  in der lichtempfindlichen Schicht P angebracht sein (nicht dargestellt).

Bei einer Mikroelektrodenfläche von  $10 \mu\text{m} \times 10 \mu\text{m}$  und bei  $20 \mu\text{m}$  Elektrodenabstand ergeben sich bei beispielsweise 60

13

1

Spalten mit jeweils 60 Mikroelektroden insgesamt 3600 Mikroelektroden  $M_1$  bis  $M_n$  auf einem Substratfeld mit einer Fläche von 1,8 mm x 1,8 mm.

5

Bei der Mikroelektroden-Anordnung kann die Ansteuerung der lichtempfindlichen Elemente gegebenenfalls auch mit einer Leuchtdiodenmatrix als Substrat oder durch ein projiziertes Lichtbild erfolgen.

10

15

20

25

30

35

1

14

5

10

Patentansprüche

1. Mikroelektroden-Anordnung zum ortsaufgelösten Ableiten elektrischer Zellpotentiale oder zur elektrischen Stimulation von Netzwerken biologischer Zellen, mit einer Vielzahl von 15 Mikroelektroden, **dadurch gekennzeichnet**, daß jede Mikroelektrode ( $M_1$  bis  $M_n$ ) eine Kontaktierelektrode ( $K_1$  bis  $K_n$ ), die mit dem Netzwerk biologischer Zellen ( $Ze$ ) in elektrischen Kontakt bringbar ist, eine Anschlußelektrode ( $A$ ,  $A_1$  bis  $A_n$ ,  $A_1$  bis  $A_s$ ), die elektrisch leitend mit einem Meßgerät oder dgl. verbindbar ist und ein lichtempfindliches Element ( $P$ ), das zwischen der Kontaktierelektrode ( $K_1$  bis  $K_n$ ) und der Anschlußelektrode ( $A$ ,  $A_1$  bis  $A_n$ ,  $A_1$  bis  $A_s$ ) angeordnet ist, aufweist.  
20
2. Mikroelektroden-Anordnung nach Anspruch 1, **dadurch gekennzeichnet**, daß die Kontaktierelektrode ( $K_1$  bis  $K_n$ ) und/oder das lichtempfindliche Element ( $P$ ) und/oder die Anschlußelektrode ( $A$ ,  $A_1$  bis  $A_n$ ,  $A_1$  bis  $A_s$ )  
25 Dünnschichtelemente sind.
3. Mikroelektroden-Anordnung nach Anspruch 1 oder 2, **dadurch gekennzeichnet**, daß es eine gemeinsame Anschlußelektrode ( $A$ ,  $A_1$  bis  $A_s$ ) für alle Mikroelektroden ( $M_1$  bis  $M_n$ ) oder für eine 30 Gruppe von Mikroelektroden ( $M_1$  bis  $M_n$ ) aufweist.
4. Mikroelektroden-Anordnung nach einem der Ansprüche 1 bis 35 3, **dadurch gekennzeichnet**, daß das lichtempfindliche Element

1

(P) durchgehend über den Bereich aller oder mehrerer Mikroelektroden ( $M_1$  bis  $M_n$ ) ausgebildet ist.

5

5. Mikroelektroden-Anordnung nach einem der Ansprüche 1 bis 4, **dadurch gekennzeichnet**, daß sie eine Lichtfaseroptik zur Ansteuerung seiner Mikroelektroden ( $M_1$  bis  $M_n$ ) aufweist.

10

6. Mikroelektroden-Anordnung nach Anspruch 5, **dadurch gekennzeichnet**, daß die Lichtfaseroptik eine Lichtfaser für jede Mikroelektrode ( $M_1$  bis  $M_n$ ) aufweist.

15

7. Mikroelektroden-Anordnung nach Anspruch 6, **dadurch gekennzeichnet**, daß die Lichtfasern ein Substrat für die Mikroelektroden ( $M_1$  bis  $M_n$ ) bilden.

20

8. Mikroelektroden-Anordnung nach Anspruch 6 oder 7, **dadurch gekennzeichnet**, daß die Lichtfaseroptik eine Lichtquelle für jede Lichtfaser aufweist.

25

9. Mikroelektroden-Anordnung nach einem der Ansprüche 1 bis 8, **dadurch gekennzeichnet**, daß ein fokuserter Lichtstrahl örtlich begrenzt auf ein lichtempfindliches Element (P) einer oder mehrerer Mikroelektroden ( $M_1$  bis  $M_n$ ) gerichtet ist.

30

10. Mikroelektroden-Anordnung nach Anspruch 1, **dadurch gekennzeichnet**, daß die Ansteuerung mit einer Leuchtdiodenmatrix als Substrat oder durch ein projiziertes Lichtbild erfolgt.

35

11. Verwendung einer Mikroelektroden-Anordnung nach einem der Ansprüche 1 bis 10 als Implantat.

1/3

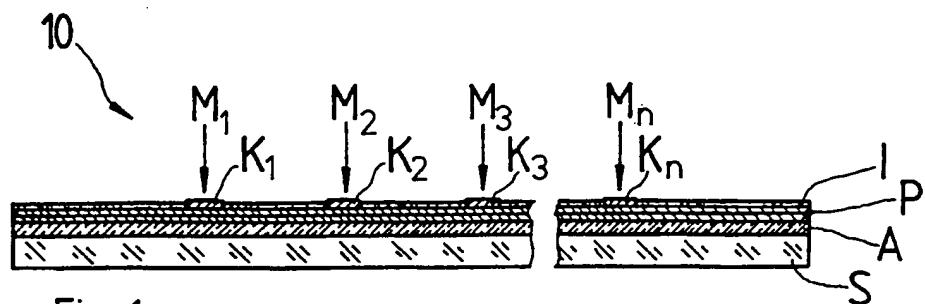


Fig. 1a

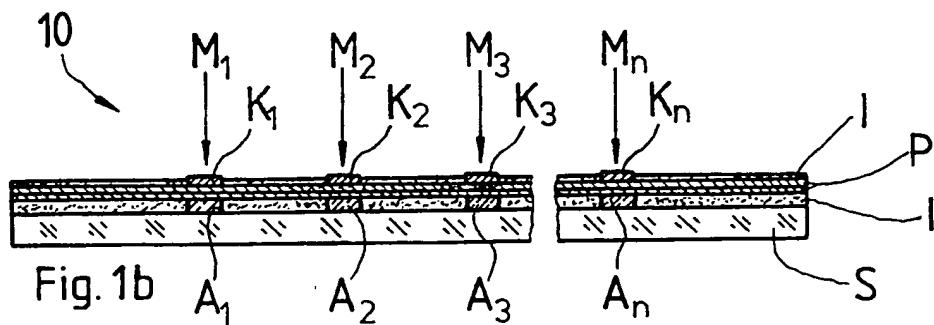


Fig. 1b

2/3

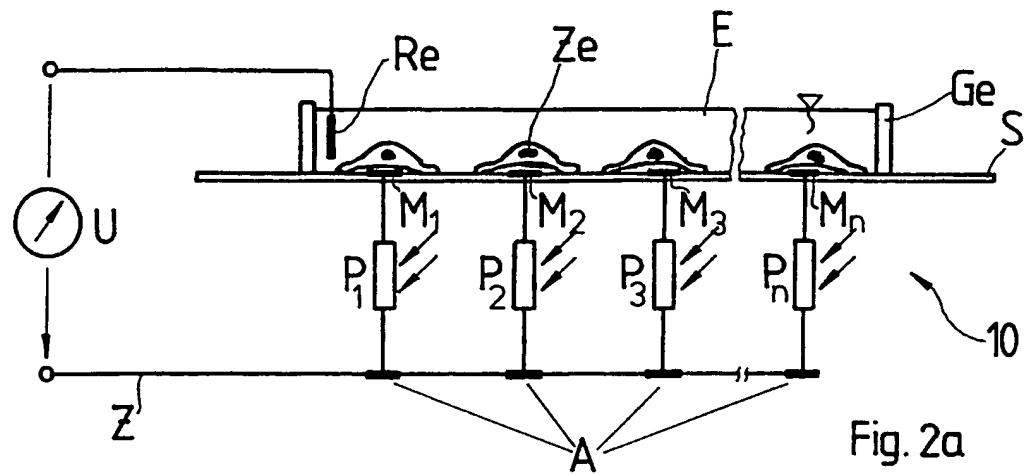


Fig. 2a

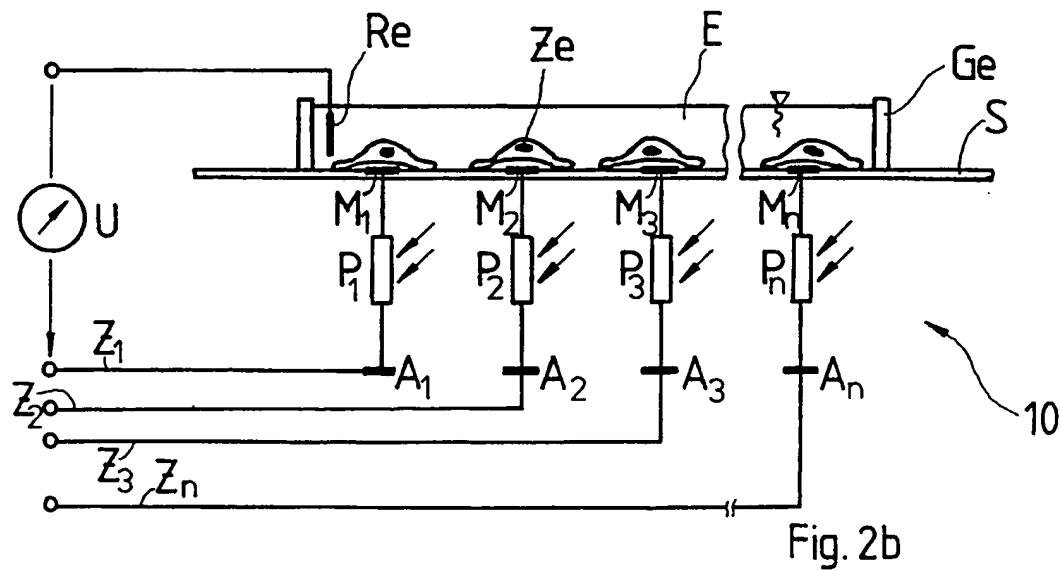
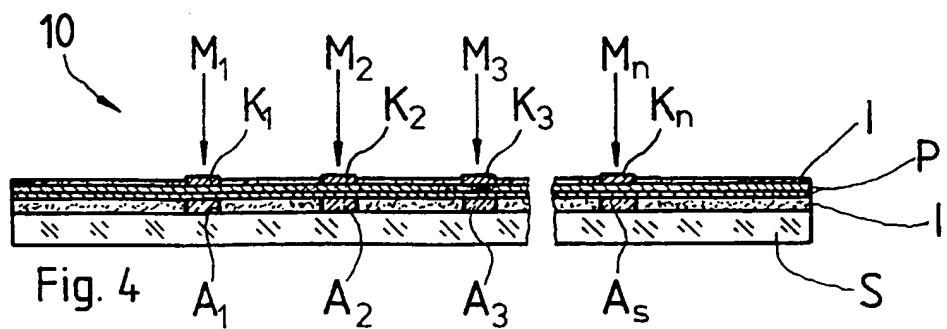
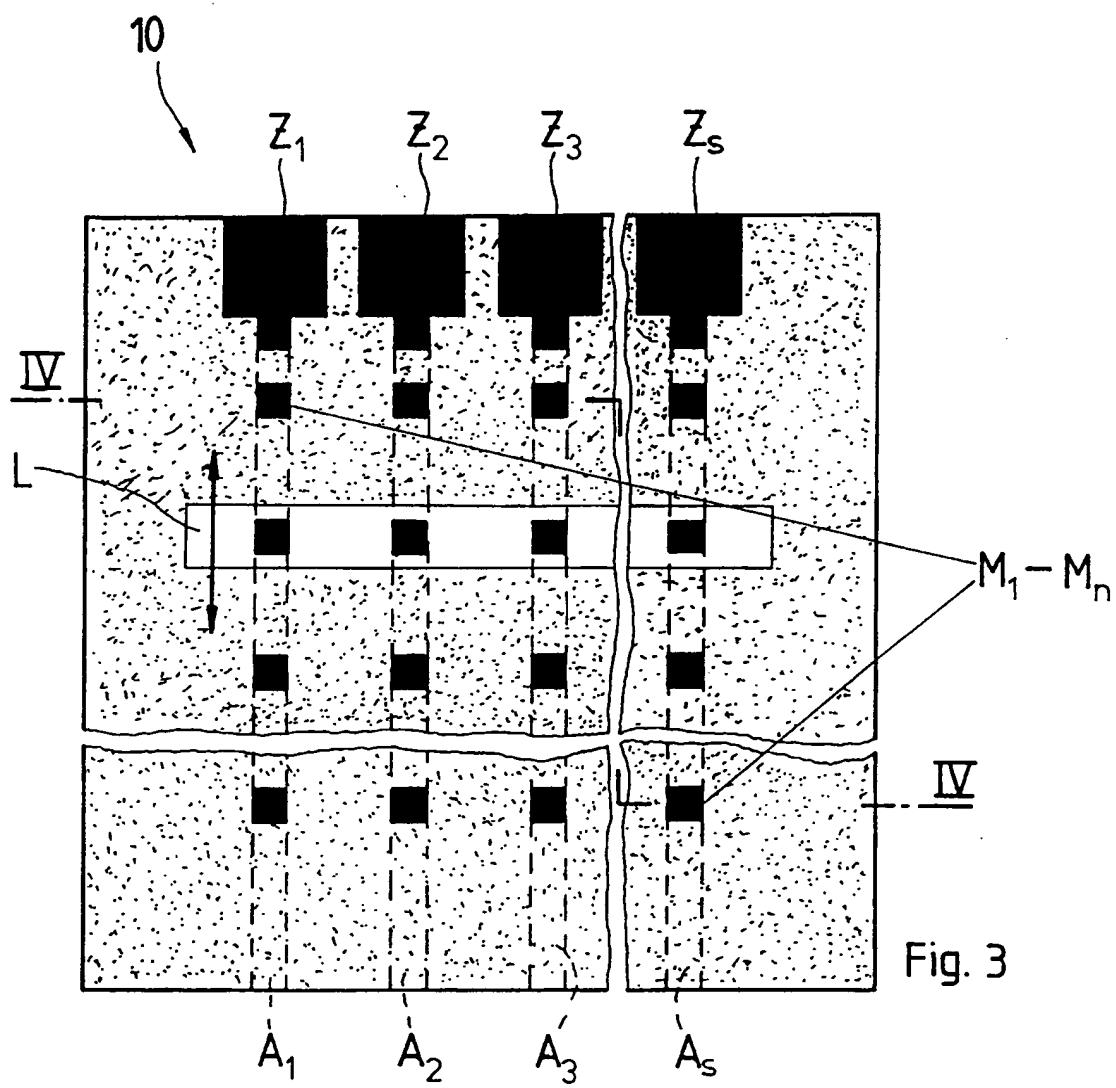


Fig. 2b

3/3



PCT

WELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM  
Internationales Büro



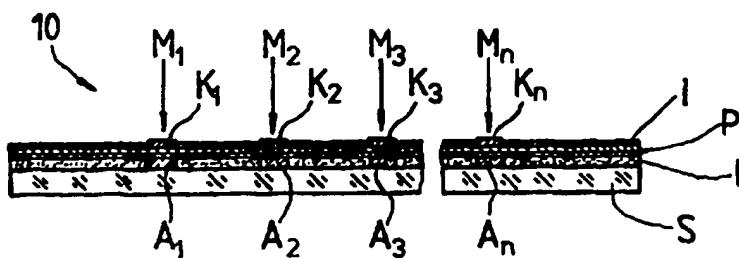
INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE  
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

(51) Internationale Patentklassifikation 6 : <b>A61N 1/04, 1/05</b>	A3	(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: <b>WO 97/05922</b> (43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 20. Februar 1997 (20.02.97)
--	----	---

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/DE96/01428 (22) Internationales Anmeldedatum: 1. August 1996 (01.08.96)  (30) Prioritätsdaten: 195 29 371.1 10. August 1995 (10.08.95) DE  (71) Anmelder ( <i>für alle Bestimmungsstaaten ausser US</i> ): NMI NATURWISSENSCHAFTLICHES UND MEDIZINISCHES INSTITUT [DE/DE]; Eberhardstrasse 29, D-72762 Reutlingen (DE).  (72) Erfinder; und (75) Erfinder/Anmelder ( <i>nur für US</i> ): NISCH, Wilfried [DE/DE]; Bismarckstrasse 20, D-72072 Tübingen (DE).  (74) Anwälte: OTT, Elmar usw.; Kappelstrasse 8, D-72160 Horb (DE).	(81) Bestimmungsstaaten: JP, US, europäisches Patent (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).  <b>Veröffentlicht</b> <i>Mit internationalem Recherchenbericht.</i> <i>Vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche zugelassenen Frist. Veröffentlichung wird wiederholt falls Änderungen eintreffen.</i>  (88) Veröffentlichungsdatum des internationalen Recherchenberichts: 27. März 1997 (27.03.97)
---	--

(54) Title: MICRO-ELECTRODE ARRANGEMENT

(54) Bezeichnung: MIKROELEKTRODEN-ANORDNUNG



(57) Abstract

The invention relates to a micro-electrode arrangement for the spatially resolved diversion of electric cell potentials or the electrical stimulation of networks of biological cells, e.g. cell cultures, *in vitro* tissue sections or *in vivo* biological tissues. In order to obtain high spatial and time resolution, the invention proposes the application to a substrate (S) of a contact electrode (K<sub>1</sub> to K<sub>n</sub>) over a terminal electrode (A<sub>1</sub> to A<sub>n</sub>) as micro-electrodes (M<sub>1</sub> to M<sub>n</sub>), between which are arranged photosensitive components, preferably in the form of a continuous layer (P). Individual micro-electrodes (M<sub>1</sub> to M<sub>n</sub>) are controlled by illuminating the photosensitive layer (P) in their region. The control is preferably exerted by the transmission process through the substrate (S). For this, the substrate (S) and the terminal electrodes (A<sub>1</sub> to A<sub>n</sub>) must be translucent. If incident lighting is used for control, the contact electrodes (K<sub>1</sub> to K<sub>n</sub>) must be translucent.

(57) Zusammenfassung

Die Erfindung betrifft eine Mikroelektroden-Anordnung zum ortsaufgelösten Ableiten elektrischer Zellpotentiale oder zur elektrischen Stimulation von Netzwerken biologischer Zellen wie z.B. Zellkulturen, Gewebeschnitte *in vitro* oder biologisches Gewebe *in vivo*. Um eine hohe Orts- und Zeitauflösung zu erreichen, schlägt die Erfindung vor, als Mikroelektroden (M<sub>1</sub> bis M<sub>n</sub>) jeweils eine Kontaktielektrode (K<sub>1</sub> bis K<sub>n</sub>) über einer Anschlußelektrode (A<sub>1</sub> bis A<sub>n</sub>) auf ein Substrat (S) aufzubringen, zwischen denen lichtempfindliche Elemente, vorzugsweise in Form einer durchgehenden Schicht (P), angeordnet sind. Durch Beleuchten der lichtempfindlichen Schicht (P) im Bereich einzelner Mikroelektroden (M<sub>1</sub> bis M<sub>n</sub>) werden diese angesteuert. Die Ansteuerung erfolgt vorzugsweise im Durchlichtverfahren durch das Substrat (S) hindurch. In diesem Fall müssen Substrat (S) und Anschlußelektroden (A<sub>1</sub> bis A<sub>n</sub>) lichtdurchlässig sein. Bei Ansteuerung mittels Auflicht werden die Kontaktielektroden (K<sub>1</sub> bis K<sub>n</sub>) lichtdurchlässig ausgebildet.

#### ***LEDIGLICH ZUR INFORMATION***

**Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.**

AM	Armenien	GB	Vereinigtes Königreich	MX	Mexiko
AT	Österreich	GE	Georgien	NE	Niger
AU	Australien	GN	Guinea	NL	Niederlande
BB	Barbados	GR	Griechenland	NO	Norwegen
BE	Belgien	HU	Ungarn	NZ	Neuseeland
BF	Burkina Faso	IE	Irland	PL	Polen
BG	Bulgarien	IT	Italien	PT	Portugal
BJ	Benin	JP	Japan	RO	Rumänien
BR	Brasilien	KE	Kenya	RU	Russische Föderation
BY	Belarus	KG	Kirgisistan	SD	Sudan
CA	Kanada	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	SE	Schweden
CF	Zentrale Afrikanische Republik	KR	Republik Korea	SG	Singapur
CG	Kongo	KZ	Kasachstan	SI	Slowenien
CH	Schweiz	LI	Liechtenstein	SK	Slowakei
CI	Côte d'Ivoire	LK	Sri Lanka	SN	Senegal
CM	Kamerun	LR	Liberia	SZ	Swasiland
CN	China	LK	Litauen	TD	Tschad
CS	Tschechoslowakei	LU	Luxemburg	TG	Togo
CZ	Tschechische Republik	LV	Lettland	TJ	Tadschikistan
DE	Deutschland	MC	Monaco	TT	Trinidad und Tobago
DK	Dänemark	MD	Republik Moldau	UA	Ukraine
EE	Estland	MG	Madagaskar	UG	Uganda
ES	Spanien	ML	Mali	US	Vereinigte Staaten von Amerika
FI	Finnland	MN	Mongolei	UZ	Usbekistan
FR	Frankreich	MR	Mauretanien	VN	Vietnam
GA	Gabon	MW	Malawi		

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Internat Application No  
PCT/DE 96/01428

**A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER**  
IPC 6 A61N1/04 A61N1/05

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

**B. FIELDS SEARCHED**

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 6 A61N

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

**C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT**

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	US,A,4 461 304 (KUPERSTEIN MICHAEL) 24 July 1984 see column 3, line 9 - column 6, line 48; figures ---	1-3,11
A	DE,A,40 13 188 (MINNESOTA MINING & MFG) 8 November 1990 see page 3, line 30 - page 7, line 31; figures ---	1-3,11
A	US,A,5 178 161 (KOVACS GREGORY T A) 12 January 1993 see column 6, line 58 - column 11, line 46; figures ---	1-3,11
	-/-	



Further documents are listed in the continuation of box C.



Patent family members are listed in annex.

\* Special categories of cited documents :

- \*A\* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- \*E\* earlier document but published on or after the international filing date
- \*L\* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- \*O\* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- \*P\* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- \*T\* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- \*X\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- \*Y\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- \*&\* document member of the same patent family

1

Date of the actual completion of the international search

4 February 1997

Date of mailing of the international search report

28.02.97

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+ 31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl.  
Fax: (+ 31-70) 340-3016

Authorized officer

Rakotondrajaona, C

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Internat'l Application No  
PCT/DE 96/01428

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category	Citation of document with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	DE,A,38 13 838 (PALLIN KARL DR) 11 May 1989 see column 7, line 1 - column 8, line 39; figures --- US,A,3 848 608 (LEONARD C) 19 November 1974 see column 2, line 20 - column 4, line 59; figures -----	1-3,11
		1-3,11

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

Internat Application No

PCT/UE 96/01428

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)		Publication date
US-A-4461304	24-07-84	NONE		
DE-A-4013188	08-11-90	AU-B-	636339	29-04-93
		AU-A-	5304690	08-11-90
		CA-A-	2014261	02-11-90
		GB-A,B	2231588	21-11-90
		JP-A-	3016727	24-01-91
		US-A-	5178957	12-01-93
US-A-5178161	12-01-93	US-A-	5314495	24-05-94
DE-A-3813838	11-05-89	CH-A-	673949	30-04-90
US-A-3848608	19-11-74	NONE		

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internat. Aktenzeichen  
PCT/UE 96/01428

A. Klassifizierung des Anmeldungsgegenstandes  
IPK 6 A61N1/04 A61N1/05

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

## B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierte Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)  
IPK 6 A61N

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

## C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	US,A,4 461 304 (KUPERSTEIN MICHAEL) 24.Juli 1984 siehe Spalte 3, Zeile 9 - Spalte 6, Zeile 48; Abbildungen ---	1-3,11
A	DE,A,40 13 188 (MINNESOTA MINING & MFG) 8.November 1990 siehe Seite 3, Zeile 30 - Seite 7, Zeile 31; Abbildungen ---	1-3,11
A	US,A,5 178 161 (KOVACS GREGORY T A) 12.Januar 1993 siehe Spalte 6, Zeile 58 - Spalte 11, Zeile 46; Abbildungen ---	1-3,11

Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

Siehe Anhang Patentfamilie

- \* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :
- \*' A' Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist
- \*' E' älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist
- \*' L' Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)
- \*' O' Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht
- \*' P' Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist
- T\* Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis der Erfindung zugrundeliegenden Prinzipiell oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist
- \*' X' Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erforderlicher Tätigkeit beruhend betrachtet werden
- \*' Y' Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erforderlicher Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann nahelegend ist
- \*' &' Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

1

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche	Absendedatum des internationalen Recherchenberichts
4. Februar 1997	28.02.97
Name und Postanschrift der Internationale Recherchenbehörde Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentiaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl. Fax (+31-70) 340-3016	Bevollmächtigter Bediensteter Rakotondrajaona, C

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internat	des Aktenzeichen
PCT/DE	96/01428

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE (INTERLAGEN)		
Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	DE,A,38 13 838 (PALLIN KARL DR) 11.Mai 1989 siehe Spalte 7, Zeile 1 - Spalte 8, Zeile 39; Abbildungen ---	1-3,11
A	US,A,3 848 608 (LEONARD C) 19.November 1974 siehe Spalte 2, Zeile 20 - Spalte 4, Zeile 59; Abbildungen -----	1-3,11

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internat. 'es Aktenzeichen

PCT/DE 96/01428

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie		Datum der Veröffentlichung
US-A-4461304	24-07-84	KEINE		
DE-A-4013188	08-11-90	AU-B- AU-A- CA-A- GB-A,B JP-A- US-A-	636339 5304690 2014261 2231588 3016727 5178957	29-04-93 08-11-90 02-11-90 21-11-90 24-01-91 12-01-93
US-A-5178161	12-01-93	US-A-	5314495	24-05-94
DE-A-3813838	11-05-89	CH-A-	673949	30-04-90
US-A-3848608	19-11-74	KEINE		